



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cognitive control and binding in context-based decision-making : normal and dopamine deviant populations

Wouwe, N.C. van

Citation

Wouwe, N. C. van. (2009, December 3). *Cognitive control and binding in context-based decision-making : normal and dopamine deviant populations*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/14476>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/14476>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Samenvatting

Wanneer je een beslissing moet nemen in een omgeving die steeds verandert is het belangrijk dat je je aan kunt passen aan de eisen van die situatie. Aanpassen van het gedrag aan de huidige context om zo goed mogelijk te presteren wordt cognitieve controle genoemd. Het vermogen om informatie vast te houden in je geheugen is één van de aspecten die de controle over een beslissing beïnvloedt; stel je voor dat je een diner organiseert voor vrienden en boodschappen gaat doen om een speciaal gerecht te maken. Om met de juiste ingrediënten thuis te komen moet je in de supermarkt een boodschappenlijst in gedachten houden en je niet af laten leiden door andere aantrekkelijk producten die aanwezig zijn, of door producten die je gewend bent om aan te schaffen. Aan de andere kant is het ook relevant om op het juiste moment nieuwe informatie op te nemen, bijvoorbeeld wanneer je onverwachts hoort dat een vriend een allergie heeft voor een van de ingrediënten. Vasthouden aan de oude lijst met ingrediënten zou dan niet adequaat zijn.

Naast de invloed van doelen en intenties in het geheugen, bepalen gewoontes of associaties die je hebt ontwikkeld in een bepaalde situatie ook de controle bij het nemen van een beslissing. In dagelijkse situaties is het vaak handig om op de ‘automatische piloot’ te functioneren, zo kun je bijvoorbeeld tegelijkertijd auto rijden en een probleem overdenken. Het nadeel daarentegen is dat sommige gewoontes niet altijd relevant zijn en het gedrag dat automatisch getriggerd wordt door de omgeving niet altijd het meest optimale gedrag is. Bijvoorbeeld als je in het weekend in de auto stapt en automatisch naar je werk rijdt in plaats van naar een vriend zoals je eigenlijk van plan was. Eerdere studies hebben uitgewezen dat de associaties, die opgebouwd kunnen worden tussen de kenmerken van een gebeurtenis en de handeling die daarbij plaatsvond, invloed hebben

op toekomstige beslissingen; wanneer de kenmerken van de context gedeeltelijk veranderen kan dit leiden tot vertraging en fouten omdat je een nieuwe associatie moet opbouwen of de oude ongedaan maken .

Zowel doelen en intenties (hier proactieve voorbereiding genoemd), als de associaties tussen een gebeurtenis en een bijbehorende actie, noemen we de beslissingscontext. De invloed van deze verschillende context effecten bij beslissingsprocessen worden vaak onderzocht in aparte studies, maar kunnen ook tegelijkertijd van invloed zijn en tot verschillende uitkomsten en verklaringen leiden.

In dit proefschrift onderzochten we de verschillende theorieën die verklaren hoe de taak-context controle processen en de prestatie beïnvloedt bij het nemen van een snelle beslissing. Verder worden de hersenprocessen die ten grondslag liggen aan deze controle processen onderzocht.

Met behulp van de experimenten in hoofdstuk 2 en hoofdstuk 3 onderzochten we de invloed van zowel proactieve voorbereiding als de bijdrage van associaties bij het nemen van een beslissing aan de hand van een AX versie van de Continuous Performance Taak (AX-CPT). Bij deze taak zien proefpersonen snel na elkaar stimuli op een computerscherm verschijnen, bijvoorbeeld letters uit het alfabet, woorden of plaatjes. De stimuli zijn georganiseerd in trials; elke trial bestaat uit een cue-stimulus en een probe-stimulus.

De proefpersonen kregen de instructie om te reageren op deze trials met een bepaalde toetsaanslag, afhankelijk van de combinatie van de stimuli. Bijvoorbeeld om met de rechterwijsvinger te drukken op de 'M' toets als de letter 'X' (probe) volgde op een letter 'A' (cue); dit zijn de AX target trials. Bij het zien van elke andere combinatie van letters, bijvoorbeeld BX, AY, BY, kregen ze de instructie met de linkerwijsvinger op de 'Z' toets te drukken, de nontarget trials. Tijdens een AX-CPT taak komen de AX target trials veel voor waardoor er een sterke neiging ontstaat om een target respons te geven bij het zien van een A-cue of een X-probe, zelfs wanneer dit niet correct is bij andere combinaties van cue en probe, bijvoorbeeld bij BX of AY trials.

In een AX-CPT kunnen ook associaties ontstaan tussen specifieke cue en probe stimuli en de bijbehorende acties (wanneer we gebruik maken van herkenbare stimuli zoals woorden en plaatjes van gezichten in plaats van letters), bijvoorbeeld tussen individuele woorden en gezichten en een linker of rechter response. Wanneer er informatie geactiveerd wordt als gevolg van deze opgebouwde associaties dan kan dit de

prestatie op een huidige trial beïnvloeden omdat er een nieuwe associatie opgebouwd moet worden. Als een bepaald woord bijvoorbeeld geassocieerd is met een vrouwengezicht en een targetrespons dan zal het onverwacht zien van een mannengezicht na dat woord de reactie vertragen. Een woord dat nooit eerder geassocieerd was met een vrouwengezicht zal dit vertragende effect niet hebben.

In hoofdstuk 2 onderzochten we aan de hand van twee gedragsexperimenten de bijdrage van proactieve voorbereiding aan de ene kant en associaties aan de ander kant op de prestatie in een aangepaste AX-CPT. In plaats van letters bestonden de stimuli van de AX-CPT in hoofdstuk 2 uit woorden (cues) en plaatjes van gezichten (probes). De trialtypes bleven identiek (AX, AY, BX, BY), target trials werden gevormd door woorden in hoofdletters (A-cue) en gezichten van vrouwen (X-probe). De andere trialtypes bestonden uit woorden in kleine letters en mannengezichten.

De resultaten van hoofdstuk 2 laten zien dat proactieve voorbereiding van grote invloed is op de prestatie in een AX-CPT; het verbetert de prestatie op AX targettrials en verslechtert de prestatie op AY trials. In een versie van de taak waren woorden in hoofdletters sterk geassocieerd met een targetrespons en een vrouwengezicht. Het zien van een mannengezicht (AY trials) na een woord in hoofdletters leidde daardoor vaak tot fouten en een vertraagde reactie. Wanneer een woord in kleine letters gevolgd werd door een vrouwengezicht (X-probe, ook geassocieerd met targetrespons) leidde dat ook tot meer fouten en een vertraagde reactie.

Het effect van specifieke woord-gezicht associaties bleek vooral op AY trials; de proactieve bias in AY trials wordt beter gereguleerd als de context wordt gevolgd door een probe die eerder in een zelfde context was gepresenteerd vergeleken met een onverwachte probe.

Als een specifiek woord eerder gepresenteerd was met een vrouwengezicht bijv. SLEUTEL-vrouw, dan verminderde de prestatie als er op een later moment een mannengezicht verscheen (SLEUTEL-man). Dit effect van een onverwachte probe (mannengezicht) was minder sterk bij andere woorden die de associatie met vrouwengezichten niet hadden maar verder wel dezelfde kenmerken hadden (ook in hoofdletters, bijv. VUUR-man) en waarbij de cue informatie ook geassocieerd is met een targetrespons.

In hoofdstuk 3 onderzochten we, aan de hand van een functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) studie met een aangepaste versie van de AX-CPT, de volgende vraag: welke hersenactiviteit ligt ten grondslag aan de verschillende context effecten die de prestatie op een beslissing beïnvloeden?

Eerdere studies hebben aangetoond dat verschillende frontale hersengebieden betrokken zijn bij cognitieve controle processen; de Dorsolateral Prefrontal Cortex bij het vasthouden en verversen van informatie in het geheugen en het richten van de aandacht op taak relevante informatie. De Anterior Cingulate Cortex is betrokken bij het monitoren en evalueren van de prestatie.

De taak die de proefpersonen in de fMRI scanner uitvoerden was opnieuw een AX-CPT taak. De cue stimuli bestonden uit woorden in hoofd of kleine letters, maar de probe stimuli werden gevormd door plaatjes van huizen en gezichten. Proefpersonen moesten bijvoorbeeld een targetresponse geven als een plaatje naar rechts geroteerd was en volgde op een woord in hoofdletters. Voorafgaand aan de echte taak oefenden de proefpersonen op dezelfde taak waarbij ze vaste combinaties van bepaalde woorden met huizen en andere woorden met gezichten te zien kregen. Dezelfde woord-huis en woord-gezicht combinaties kwamen tijdens het experiment terug, maar de woorden werden soms ook aangeboden met een ander plaatje; als bijvoorbeeld tijdens de oefening een huis werd vertoond na een specifiek woord dan werd tijdens het experiment soms ook een gezicht aangeboden na dit woord.

Deze opzet stelde ons in staat om het effect van een eerder opgebouwde context (de associaties tussen woord-plaatje) op de taakprestatie te meten. Verschillende fMRI studies hebben eerder laten zien dat de Fusiform Face Area actief wordt bij kijken naar en aandacht besteden aan gezichten en de Parahippocampal Place Area bij het zien van huizen. In onze studie onderzochten we of deze activatie sterker werd en de prestatie verbeterde als een gezicht of huis in een context voorkomt waarmee het eerder ook geassocieerd was. We voorspelden dat de context, naast de stimulus zelf, de representatie van het huis of gezicht zou reactiveren.

De gedragsresultaten laten zien dat de prestatie verminderde op trials waarbij er een verkeerde reactie geïnduceerd werd door de cue informatie (A-cue in AY trials) of door de probe informatie (X-probe in BX trials). Op deze trials zagen we verhoogde activiteit in de ACC en DLPFC. Dit suggereert dat de cognitieve controle verhoogd was op deze trials.

Verder was de prestatie op alle trials beter wanneer cue-woord en probe-plaatje in dezelfde combinatie vertoond werden als waarin ze getraind waren tijdens de oefening. De fMRI resultaten lieten zien hoe een prestatie bias, als gevolg van eerder opgebouwde associaties, gerepresenteerd wordt in de hersenen. Hoe beter de prestatie op de taak, des te sterker is de activatie in de hersengebieden die de kenmerken representeren van informatie eerder geassocieerd met de huidige context. Wanneer bijvoorbeeld probe (een gezicht) een aantal keer aangeboden werd met een specifieke cue stimulus (een woord, bijv. boot) dan verbeterde de prestatie en verhoogde dit de hersenactiviteit in de 'face area' wanneer boot-gezicht opnieuw gepresenteerd werden, ten opzichte van een ander context-woord, bijv. vuur-gezicht.

Hoewel gezonde volwassenen goed presteren op een taak als de AX-CPT, blijven er individuele verschillen en situatie-vereisten die de prestatie beïnvloeden. De neurotransmitter dopamine (DA) bijvoorbeeld moduleert het vasthouden en verversen van informatie in het werkgeheugen en het evalueren van de prestatie; deze processen verslechteren bij patiënten met een dopamine deficiëntie, zoals de ziekte van Parkinson, attention hyperactivity disorder (ADHD) en schizofrenie. Dopamine modulaties door inname van drugs of door het aanbieden van feedback kunnen controle processen ook veranderen. Daarnaast is er aan de hand van drugs studies een relatie gelegd tussen verhoogde DA levels en een verbetering in stemming (positief affect). Verschillende gedragsstudies hebben aangetoond dat positief affect controle processen moduleert en dat positief affect met name flexibiliteit vergroot, hoewel dit soms ten koste gaat van het vermogen om informatie vast te houden. Het effect van positief affect op cognitie zou dus het resultaat kunnen zijn van een tijdelijke verhoging van dopamine. Het is alleen nog niet bekend welke controle processen tijdens het beslissingsproces precies beïnvloed worden door positief affect.

In hoofdstuk 4 bestudeerden we de invloed van een geïnduceerde positieve stemming op controle processen door middel van een event-related-potential studie (ERP) met een klassieke letter versie van de AX-CPT. Tijdens het nemen van een beslissing vinden verschillende controle processen plaats; proactief (zoals het vasthouden en verversen van context informatie in het geheugen na aanbieden van de cue stimulus), reactief (oplossen van conflicterende informatie en selecteren van een actie bij het zien van de probe stimulus) en evaluatief (evalueren van de prestatie na de

response). Aan de hand van de ERPs onderzochten we of deze processen werden beïnvloed door positief affect.

Uit hoofdstuk 4 bleek dat positief affect de reactieve en evaluatieve controle processen in de AX-CPT moduleert, dit bleek uit de N2 en de ERN (Error-Related Negativity) component. De N2 is een negatieve hersenpotentiaal die zichtbaar wordt kort na het verschijnen van de target probe met name wanneer er sprake is van conflicterende informatie. De ERN is ook een negatieve hersenpotentiaal en treedt op na een fout of conflict informatie. Beide componenten waren kleiner bij de groep die in positieve stemming was ten opzichte van de groep met de neutrale stemming. Daarnaast verbeterde de prestatie op de AY trials. De ERP componenten die we na de cue informatie gemeten hadden (P3 en de Contingent Negative Variation) werden niet beïnvloed door positief affect.

De verhoogde flexibiliteit en verkleinde ERN door positief affect werd geattribueerd aan een verhoogd DA in de Basale Ganglia. Eerdere studies met dopamine verhoging in de Basale Ganglia laten eenzelfde verbetering in flexibiliteit zien en vergelijkbare ERN effecten.

In de hoofdstukken 2 en 3 onderzochten we welke context effecten het nemen van een beslissing beïnvloeden. In vervolg hierop onderzochten we in hoofdstuk 5 en 6 hoe een context gevormd wordt en de rol van structuren in de Basale Ganglia hierbij; in het bijzonder de invloed van modulaties van de Basale Ganglia (door dopamine en deep brain stimulation) op het vormen van associaties tussen een situatie, actie en het resultaat. Dit onderzochten we met behulp van Parkinson patiënten.

Recent onderzoek heeft uitgewezen dat de Basale Ganglia betrokken zijn bij leren en het nemen van beslissingen aan de hand van feedback (reward-based decision-learning). Een van de structuren binnen de Basale Ganglia die hierbij een belangrijke rol speelt is de Subthalamic Nucleus. Daarnaast moduleert dopamine reward-based decision-learning via dopamine projecties vanuit de substantia nigra en ventral tegmental area naar het striatum en de cortex.

In hoofdstuk 5 onderzochten we wat het effect is van een dopamine modulatie op reward-based decision-learning processen die gerelateerd zijn aan twee structuren in het Striatum; de Nucleus Caudatus en de Putamen. Patiënten met de ziekte van Parkinson voerden een probabilistische reward-based decision-learning taak uit, zowel met als zonder dopaminerge medicatie. Hoofdstuk 6 was er op gericht om de rol van de

Subthalamische Nucleus bij reward-based decision-learning processen te bepalen. Dit onderzochten we opnieuw aan de hand van Parkinson patiënten die een probabilistische reward-based decision-learning taak uitvoerden, dit keer met en zonder stimulatie van de Subthalamische Nucleus. Deep brain stimulation van de Subthalamische Nucleus wordt naast dopaminerge medicatie gebruikt om patiënten met de ziekte van Parkinson te behandelen en is vooral effectief gebleken bij het herstellen van motorische problemen, terwijl de cognitieve effecten minder bekend zijn.

Tijdens de reward-based decision-learning taak kregen de proefpersonen de instructie om te proberen zoveel mogelijk geld te verdienen door bij elk plaatje dat op het computerscherm verscheen een linker of een rechter knop in te drukken. Aan iedere handeling was een bepaalde kans gekoppeld om geld te winnen of verliezen, bijv. 90 % kans om te winnen met de rechterknop en 90 % kans om te verliezen met de linkerknop. Deze kansen waren onbekend voor de proefpersoon. De taak was ontwikkeld om een reward-predictie-error (RPE) te kunnen meten; namelijk het verschil tussen de verwachte beloning (op basis van eerdere handelingen) en de daadwerkelijke beloning die de proefpersoon ontvangt. Deze RPE is hoog aan het begin van het leerproces en daalt naarmate de proefpersonen leren te voorspellen hoe groot de beloning is bij een bepaalde handeling en stimulus. Verder konden we aan de hand van de taak meten wat de grootte van de beloning is die proefpersonen hadden geleerd te voorspellen voor elke specifieke stimulus en handeling (stimulus-action-reward-dependent-prediction, SADRP). Deze SADRP waarde is klein aan het begin van het leerproces, omdat de proefpersonen nog niet geleerd hebben welk gedrag precies beloond wordt, maar neemt toe tegen het einde van de taak. In een fMRI studie is eerder aangetoond dat activiteit in de Nucleus Caudatus samengaat met een hoge RPE aan het begin van het leerproces. Een hoge SADRP aan het eind van het leerproces correleerde met activiteit in de Putamen.

Uit hoofdstuk 5 blijkt dat dopaminerge medicatie bij PD patienten het evalueren van een beloning (de RPE) aan het begin van het leerproces en het opbouwen van associaties tussen stimulus-handeling en resultaat (SADRP) aan het einde van het leerproces verbetert. Van beide aspecten van het leerproces is aangetoond dat ze samengaan met activiteit in verschillende gebieden in het Striatum. Het positieve effect van medicatie

hing echter wel af van de hoeveelheid medicatie; een relatief hoge dosis leidde juist tot een verslechtering van de prestatie.

De resultaten van hoofdstuk 6 tonen aan dat stimulatie van de Subthalamische Nucleus bij Parkinson patiënten zowel de evaluatie van een beloning als het leren van de relatie tussen stimulus-actie-beloning tijdens een leertaak versterkt. De Parkinson patiënten waarbij de stimulator aan stond waren in vergelijking met patiënten zonder stimulatie beter in staat om hun gedrag te veranderen op basis van de uitkomst van hun handelen bij eerdere vergelijkbare situaties. Dit suggereert dat de cognitieve functies gerelateerd aan de Putamen verbeteren met deep brain stimulation in de Subthalamische Nucleus.

De Nucleus Caudatus leek ook positief beïnvloed door deep brain stimulation bij Parkinson patiënten, hoewel de verbetering in evaluatie van feedback afhing van individuele karakteristieken zoals leeftijd en duur van de ziekte. Hoe jonger de patiënten en hoe korter ze de ziekte hebben, des te sterker neemt de reward-predictie error af in het begin van het leerproces.

De beide patiëntstudies tonen aan dat een gemiddelde hoeveelheid dopaminerge medicatie en stimulatie van de Subthalamische Nucleus, vooral bij patiënten die de ziekte nog relatief kort hebben, het gebruik van feedback aan het begin van een leertaak verbeteren en stimulus-actie-beloning relaties aan het eind van de leertaak versterken. Bij deze processen zijn zowel de Nucleus Caudatus als de Putamen betrokken.